

Кандидоз в современной клинике

Н.И. Яблучанский

Основные понятия

- Кандидоз – инфекционное заболевание с поражением кожи, слизистых оболочек и/или внутренних органов, вызываемое дрожжеподобными грибами (рода *Candida*)
- Кандидоз не включает обсемененность дрожжеподобными грибами, которые входят в нормальную флору кожи и слизистых человека
- Относится к оппортунистическим инфекциям, возникающим у пациентов с местными и/или общими нарушениями иммунитета

Кандидозы МКБ 10

- В37 Кандидоз
- Включено:
- кандидиаз
- моилиаз
- Исключено: неонатальный кандидоз (P37.5)
- В37.0 Кандидозный стоматит
- В37.1 Легочный кандидоз
- В37.2 Кандидоз кожи и ногтей
- Исключено: пеленочный дерматит (L22)
- В37.3+ Кандидоз вульвы и вагины (N77.1*)
- В37.4+ Кандидоз других урогенитальных локализаций
- В37.5+ Кандидозный менингит (G02.1*)
- В37.6+ Кандидозный эндокардит (I39.8*)
- В37.7 Кандидозная септицемия
- В37.8 Кандидоз других локализаций
- В37.9 Кандидоз неуточненный

Место кандидоза в структуре внутрибольничных инфекций

- У ослабленных больных - до 12%
- Вклад в инфекционную летальность - до 40%
- Реальное клиническое значение значительно больше (недиагностированные случаи)

*Кандидоз - внутрибольничная эпидемия
(Центр контроля заболеваемости в Атланте, США)*

Экономическое значение кандидоза

- Висцеральные формы значительно повышают затраты на лечение
- Только пребывание в стационаре увеличивается в среднем на 30 койко-дней

Причины эпидемического распространения и факторы риска кандидоза

- Необоснованно широкое увлечение антибиотиками
- Прием цитостатиков, кортикостероидов, гормональных контрацептивов, других иммуносупрессантов, лучевая терапия
- Распространение ВИЧ-инфекции и туберкулеза
- Рост числа трансплантаций
- Другие причины понижения иммунитета (сахарный диабет)
- Реанимация и интенсивная терапия (эндоваскулярные катетеры, ИВЛ, др.), зонды и катетеры вообще
- Операции на органах брюшной полости, спленэктомия
- Почечная недостаточность, гемодиализ
- Массивная травма
- Дисбактериоз
- Другие

Микробиология грибков Candida

- Основной возбудитель Candida albicans (>80% кандидозов)
- Другие возбудители: Candida Tropicalis, Parapsilosis, Krusei, lusitaniae
- Псевдомицелий до 12-16 мкм
- Размножение клеток прорастанием и почкованием
- Рост на агаровых питательных средах
- Аэробы
- Благоприятные условия роста 21-37 град С, рН 6,0-6,5
- При 40⁰ С задерживается рост, при 50⁰ - отмирают клетки, полная гибель при нескольких минутах кипячения
- Сапрофиты микрофлоры кожи, слизистых, вагины
- Широко распространены в природе (на продуктах питания, др.)

Патогенез кандидоза

- Нарушения симбиоза грибов с бактериями нормальной микрофлоры хозяина
- Нарушения целостности кожи и слизистых, гормональный дисбаланс, дистресс
- Рост вирулентности грибка и падение иммунитета пациента (нейтрофилопатии, Т-лимфоцитопатии)
- Эндогенное инфицирование Candida
- Продукция токсинов
- Повреждающее действие токсинов на органы и ткани
- Вторичные дисбактериоз и бактериальная инфекция

Так исследуется
хемотаксис
лейкоцитов

Иммунные нарушения и частотные варианты кандидоза, %

Кандидоз	Количество CD4-лимфоцитов в 1мкл крови		
	>500	500-200	<200
Кожи и слизистых	30	60	95
Вульвовагинальный	3	3	3
Внутренних органов, диссеминированный	7	14	50

Обобщение Интернет данных за 1999-2002 гг

Клинические формы кандидоза

- Поверхностный
 - кожный
 - орофарингеальный
 - урогенитальный
- Глубокий
 - висцеральный
 - диссеминированный

Клиника кожного кандидоза

- Кожный (поражение 3-4 межпальцевых складок кистей и стоп, паховых и подмышечных областей, области заднего прохода, паронихии)
 - мелкие пузырьки
 - эрозии с блестящей влажной темно-красной поверхностью, четкими неправильной формы границами и каемкой отслаивающегося мацерированного эпидермиса
 - «отсевы» на здоровой коже в виде мельчайших эрозий с бахромкой по краям
 - эритематозные, шелушащиеся в центре пятна

Клиника кандидоза слизистой рта

- Кандидоз слизистой рта - псевдомембранный мукозит («молочница»)
 - белые налеты на слизистой щек, задней стенке глотки, языке
 - безболезненность поражений
 - незначительная болезненность при уплотнении налета и образовании трещин
 - нарушения глотания и загрудинные боли при распространении налета на слизистую пищевода, желудка, трахеи, бронхов

Клиника кандидоза кишечника

- Боль в животе, вздутие, понос
- Боль и зуд в области заднего прохода
- Примесь крови в испражнениях
- Множественные инфильтрация и некрозы стенок кишечника
- При агранулоцитозе развитие кишечной непроходимости, перитонита, желудочно-кишечного кровотечения
- Летальный исход

Клиника урогенитального кандидоза

3 клинические формы

- Кандидоносительство - асимптоматическое при микробиологическом исследовании небольшое количество грибов
- Острый - интенсивное воспаление: покраснение, отек, высыпания на коже и слизистых мочеполовых органов, продолжительность до 2 месяцев
- Хронический - творожистые выделения, зуд, жжение, раздражение мочеполовых органов с усилением во время сна, после водных процедур, полового акта, неприятный запах из гениталий; осложнение простатитом, эпидимитом, циститом; более 2 месяцев

Клиника кандидозного эндокардита

- Сходен с бактериальным
- Длительная лихорадка
- Вегетации на клапанах сердца
- На фоне нарушений иммунитета грибковые микроабсцессы в миокарде
- Нарушения сердечного ритма
- Иногда грибковая тромбоэмболия
- Сердечная недостаточность

Клиника кандидозной пневмонии

- Результат гематогенного Распространения инфекции
- Подобна бактериальной
- Мокрота почти не отделяется
- Несоответствие между тяжестью нарушения дыхания и скудными объективными признаками

Клиника кандидозного менингита

- У новорожденных и недоношенных
- Вторичное осложнение при нейрохирургических вмешательствах
- Наиболее тяжелый при глубоких нарушениях иммунитета
- Манифестирует общемозговыми и менингеальными симптомами, при внутримозговых абсцессах – очаговой симптоматикой
- Нейтрофильный или лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе (степень нейтропении)
- Поражение кожи в 5-10% случаев

Клиника хронического диссеминированного («гепатолиенального») кандидоза

- Длительная лихорадка
- Наиболее характерно поражение печени и селезенки (*увеличение размеров, множественные микроабсцессы*)
- Возможная желтуха
- Иногда боли в правом подреберье
- У 1/2 больных высокий лейкоцитоз и выраженная гипербилирубинемия (*прямая фракция*)
- Непостоянное повышение трансаминаз
- Часто ошибочно интерпретируется как токсическое поражение печени цитостатиками

Клиника кандидозного сепсиса

- Гематогенно диссеминированный кандидоз
- Тяжелое течение
- Высокая лихорадка неправильного типа с ознобами
- Перемежающиеся обильные потоотделения
- Выраженная интоксикация
- Поражение внутренних органов с несколькими очагами
- Частое вовлечение сетчатки и стекловидного тела (*боль в глазу, нарушения зрения*)
- Глубокие локализованные инфекции (остеомиелит, спондилодисцит, артрит, эндофтальмит и абсцесс печени)
- Посевы крови отрицательные, положительные часто только в поздней стадии
- При нейтрофилоцитопении и отсутствии увеличения их содержания высокий риск смерти

Диагностика кандидоза

- Кожный, висцеральный - по клиническим проявлениям *(желателен забор материалы для исследования)*
- Урогенитальный - кольпоскопия после окраски Люголем: кольпит в виде мелкоточечных вкраплений, микроскопия вагинального мазка
- Менингит - в ликворе друзы или псевдомицелий не обнаруживаются, причина часто устанавливается посмертно
- Лабораторное выделение грибков (биоптаты), антигены сыворотки крови *(титры 1:160—1:1600 с нарастанием)* в ИФА, реакциях агглютинации и связывания комплемента, ПЦР, посевы, др.
- Маркеры кандидоза Д-арабинитол и манноза *(газовая хроматография)*

Серологические реакции у ВИЧ-инфицированных отрицательны

Будем внимательны!

- Адекватная терапия назначается своевременно только у 15–40% пациентов
- Из-за несвоевременного распознавания во многих случаях летальный исход наступает до назначения специфического лечения
- При начатой адекватной терапии пациентов с кандидемией в первые 48 ч летальность 40% и при отсроченной терапии -78%

Несвоевременно начатая адекватная терапия забирает жизнь у каждого второго!

Обобщение Интернет данных за 1999-2002 гг

О принятии решения на противогрибковую терапию

Категория А

- Без клинических признаков и риска диссеминированного кандидоза - противогрибковая терапия не требуется

Категория В

- Без очевидных клинических признаков, но с риском диссеминированного кандидоза - рассмотрение вопроса о профилактике или лечении

Категория С

- Пациенты с признаками, но без риска распространения кандидоза – эмпирическое назначение противогрибковой терапии за исключением лиц в критическом состоянии, до терапии желательно уточнить диагноз

Категория D

- Пациенты с признаками и риском диссеминированного кандидоза - раннее назначение эмпирической противогрибковой терапии, желательны образцы для исследования

П. Муноз, А. Бурилло, Э. Боуза
Многопрофильный госпиталь "Gregorio Marañon",
Мадрид, Испания

Лечение кандидоза

- Вмешательство в стиль жизни: ограничения на углеводы, отказ от вредных привычек, повышение физического тонуса, др.
- Устранение факторов, способствующих возникновению кандидоза
- Поражение кожи – пероральные противогрибковые препараты
- Поражение слизистых - пероральные противогрибковые препараты
- Висцеральные поражения - пероральные противогрибковые препараты, ректальные свечи
- Урогенитальный – пероральные противогрибковые препараты, тяжелый висцеральный и диссеминированный - внутривенные и пероральные противогрибковые препараты
- В упорных случаях дополнение поливалентной вакциной из культур *Candida*, антигистаминными и иммуностимулирующими препаратами

основные противогрибковые препараты

- Триазолового ряда: дифлюкан, интраконазол
- Полиенового ряда: нистатин, леворин, амфотерицин В,
- Имидазолового ряда: кетоконазол, клотримазол, миконазол, бифоназол
- Прочие: гризеофульвин, флуцитзин, нитрофунгин, декамин, препараты йода и другие

Особый статус дифлюкана

- Высокая биодоступность и эффективность при любой локализации процесса (от распространенных кожных поражений до менингита)
- Проникновение во все биологические жидкости и ткани организма, накопление в роговом слое кожи, уровень в спинномозговой жидкости от 80% уровня в плазме
- Хороший эффект пероральных форм
- Возможность внутривенного использования при тяжелом состоянии пациента
- Возможность введения ударной (двойной) дозы в первый день лечения
- Отсутствие токсичности и низкая частота побочных реакций
- Возможность применения у недоношенных детей
- Применение 1 раз в сутки

Одна из распространенных дозировок дифлюкана в лечении кандидоза

Возрастные группы	Форма кандидоза		
Новорожденных, раннего детского возраста	Кожи и слизистых, 3-6 мг/кг/сут, 5 суток	сепсис 6-12 мг/кг/сут, 10-14 суток	менингит 15 мг/кг /сут, 10-14 сут
Старшего возраста	Кожи и слизистых, 50-100 мг/сут, 7-14 суток	вагинальный 150 мг однократно (!)	кандидемия, диссеминированный 400 1-е сут, далее 200 мг/сут, 14-28 сут

Когда неэффективен дифлюкан

- Когда терапия флуконазолом не дает эффекта, следует думать о кандидозе, вызванном природно резистентными видами кандид, например *C.krusei*
- В этих случаях рекомендуется противогрибковая терапия эффективным, но потенциально токсичным амфотерицином В
- Лечение только в стационаре под тщательным лабораторным контролем
- Дозы амфотерицина В из-за опасности нефротоксических реакций не должны превышать 0,5-1 мг/кг в сутки внутривенно один раз в день или через день
- При микроабсцессах в печени, головном мозге и других органах наиболее эффективны липосомальные формы амфотерицина В (амфоцил и др.)

Узелки

- Заботиться о пациенте
- Способствовать повышению качества здоровья пациента
- Поосторожнее с лекарствами
- Очень аккуратно с антибиотиками и другими иммуносупрессантами
- Всегда помнить о возможности кандидоза
- Осуществлять профилактику кандидоза
- Своевременно и эффективно лечить кандидоз
- В лечении только лучшие противогрибковые препараты

*Кандидоз - внутрибольничная эпидемия
(Центр контроля заболеваемости в Атланте, США)*